

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE E CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HIAN DELFINO FERREIRA DA SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A FIBROSE CÍSTICA E O PERFIL SÉRICO DA 25-
HIDROXIVITAMINA D: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação do professor Dr. Bruno Silva Milagres.

BRASÍLIA

2018

Dedico este trabalho à minha avó Irene Delfina, que sempre me incentivou e me mostrou que a educação transforma vidas.

Agradecimentos

Ao orientador **Prof. Dr. Bruno Silva Milagres**, pela atenção, eficiência e pela referência que é para mim.

Aos membros da banca avaliadora, **Prof. Dr. Eduardo Cyrino Oliveira-Filho e Prof. Dr. Ranieri Rodrigues de Oliveira** pela disponibilidade para avaliar e contribuir para este trabalho.

Ao meu irmão e melhor amigo, **Hênio Delfino Ferreira de Oliveira**, por me apoiar em todas as decisões e me ajudar incansavelmente.

A **toda a minha família**, que me acompanha em todas as etapas de desenvolvimento.

Aos profissionais Biomédicos por ser uma fonte de inspiração para mim, **Michelle Capucci, Graziela Silveira e Fabíola Castro**; além de outros profissionais, **Eleuza Machado**.

Aos meus amigos **Michelle Capucci, Nayra Jéssika, Robson Dornelas, Renan Carvalho, Dorilene Diniz, Maurício Gonçalves e Paulo Mondego**, por me apoiarem e me darem todo o carinho sempre.

Aos **Programas Governamentais de Educação Superior reformulado em 2010**, pela oportunidade.

Meus sinceros agradecimentos.

D. Quixote – “... são gigantes, são; e se tens medo, tira-te daí, e põe-te em oração enquanto eu vou entrar com eles em fera e desigual batalha ...”

Miguel de Cervantes

Associação entre a fibrose cística e o perfil sérico da 25-hidroxivitamina D: uma revisão bibliográfica

Hian Delfino Ferreira da Silva¹

Bruno Silva Milagres²

Resumo

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma patologia genética, hereditária, autossômica e recessiva, alterando uma proteína transmembranar conhecida como CFTR que regula o transporte iônico através da membrana. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a FC e a 25-hidroxivitamina D além de elucidar o diagnóstico laboratorial e o papel realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Foi feita uma busca de dados nas bases LILACS, SciELO e PubMed com palavras em inglês, português e espanhol combinadas entre si com o período entre 2008 e 2018. A deficiência de 25-hidroxivitamina D traz diversas alterações fisiológicas independente da sua ação endócrina. Níveis deficientes da vitamina acarretam complicações extra esqueléticas e pulmonares. A partir dessa revisão foi possível observar a vitamina D possui ampla atuação no sistema imune pulmonar e que existem inúmeros diagnósticos para detecção da função pulmonar e o SUS tem condição de atuar com maior investimento e capacitação de profissionais para um tratamento precoce.

Palavras-Chave: Fibrose Cística. CFTR. Gravidade. Hipovitaminose D. 25(OH)D.

Association between cystic fibrosis and the serpic profile of 25-hydroxyvitamine D: a bibliographic review

Abstract

Cystic fibrosis (CF) or mucoviscidosis is a genetic, hereditary, autosomal and recessive pathology, altering a transmembrane protein known as CFTR that regulates ionic transport across the membrane. The objective of this study was to evaluate the association between HR and 25-hydroxyvitamin D in addition to elucidating the laboratory diagnosis and the role performed by the Unified Health System (SUS). Data were searched in LILACS, SciELO and PubMed databases with words in English, Portuguese and Spanish combined with the period between 2008 and 2018. The 25-hydroxyvitamin D deficiency brings several physiological changes independent of its endocrine action. Deficient vitamin levels lead to extra skeletal and pulmonary complications. From this review it was possible to observe that vitamin D has a wide range of activities in the pulmonary immune system and that there are numerous diagnoses for the detection of pulmonary function and the SUS has the condition to act with greater investment and professional qualification for an early treatment.

Keywords: Cystic Fibrosis. CFTR. Gravity. Hypovitaminosis D. 25(OH)D.

¹ Acadêmico de Biomedicina do UniCEUB

² Professor do UniCEUB

1. Introdução

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose surgiu como uma das mais importantes doenças hereditárias nos últimos 70 anos. Potencialmente letal, atualmente há estudos em diversas áreas, os quais fornecem cada vez mais conhecimentos dos mecanismos responsáveis pela fisiopatogenia, abrindo novos horizontes para o tratamento e diagnóstico (LYCZAK; CANNON; PIER, 2002).

A FC é uma patologia genética, hereditária, autossômica e recessiva e o profissional da saúde deve ter em mente que é necessário herdar uma cópia do gene defeituoso de cada um dos pais para desenvolver a doença, caso adquira apenas um gene alterado, será considerado portador. Se cada um dos pais tiver um gene para a mucoviscidose, em cada gestação, é de apenas 25% o risco de nascer um filho com a FC e 75% sem a doença (TSUI et al., 1991; MARTINS et al., 1993).

Ainda segundo Tsui et al. (1991); Martins et al. (1993), o gene responsável da FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7, na região 3, banda 1 e sub banda 2 é formado por 250 quilobases de ácido desoxirribonucleico (DNA), com 27 exons, e tem a propriedade de codificar um ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de 6,5 quilobases, que transcreve uma proteína transmembranar que regula o transporte iônico, composta por aproximadamente 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).

Mutações ocorridas no gene causador da mucoviscidose podem gerar diferentes mecanismos intracelulares os quais definem a fisiopatogenia da FC, como por exemplo, as mutações que inibem ou reduzem a produção da proteína, as mutações que afetam a função da proteína, as mutações que afetam a regulação do canal de íons e as mutações que afetam o transporte de íons (ROWNTREE; HARRIS, 2003).

A mucoviscidose provoca uma alteração delicada no transporte de íons nas membranas celulares ou nos tecidos que revestem o organismo e compromete o funcionamento das glândulas exócrinas que produzem muco, suor e enzimas pancreáticas, por exemplo, em vista disto, a FC é considerada uma patologia crônica e sistêmica (HAMOSH et al., 1998).

Mesmo sendo considerada uma doença multissistêmica a patologia originalmente foi descrita como uma tríade, caracterizada pela doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência exócrina pancreática e pelo aumento das concentrações em íons cloreto e sódio no suor (TARANTINO, 2008; BALCH; ROTH; HUTT, 2011).

Segundo Gasbarrini e Corazza (1993) a maior via de absorção de nutrientes é o trato digestivo, suas disfunções podem apresentar anormalidades no metabolismo ósseo e mineral. A digestão incompleta de lipídeos e proteínas ocasionada pela insuficiência pancreática interfere diretamente na absorção destes, ocasionando esteatorreia (presença excessiva de gordura nas fezes), creatorreia (presença de fibras musculares de carnes não digeridas em fezes), azotorreia (aumento de matéria nitrogenosa), dificuldade de ganho de peso corporal, flatulência (excesso de produção de gases intestinais) e perda de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D (MESSICK, 2010; IMRIE et al., 2010; KUHN et al., 2010).

Nos últimos anos, surgiu um interesse muito forte de investigação sobre os efeitos da vitamina D na saúde humana com a publicação de um número elevado de estudos. Contudo, não é possível emitir recomendações claras e bem fundamentadas acerca dos benefícios e riscos de sua administração como medida preventiva de doenças crônicas (ANTÔNIO, 2017).

Níveis séricos baixos ou deficientes dessa substância têm sido considerados um problema de saúde pública que impacta mundialmente em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças como a osteoporose, o diabetes mellitus tipo II (DMT2), a obesidade, a hipertensão arterial e até o câncer (JACQUES; CRISTINA; ARAÚJO, 2009).

A 25-hidroxivitamina D no trato gastrointestinal, tem um papel regulatório da absorção de cálcio e fosfato, participando no aumento da absorção destes eletrólitos, objetivando manter as concentrações plasmáticas de fósforo e cálcio. Além do mais, a vitamina D é importante para o desenvolvimento e manutenção dos tecidos ósseos (HOLICK; CHEN, 2008; LIPS, 2001). A absorção de magnésio, ferro e zinco também são co-estimulados pela vitamina D (MOON, 1994).

A baixa concentração de vitamina D traz diversas alterações fisiológicas, como: hipocalcemia, alterações do tecido ósseo como a osteoporose (FERGUSON; CHANG, 2009; CEMLYN-JONES et al., 2008), além de alterações não relacionadas aos ossos, como a função pulmonar diminuída, além da alteração da sensibilidade de secreção de insulina e influência nos mecanismos de imunidade (MUNCK, 2010; JONES et al., 2009).

A 25(OH)D em portadores com FC pode estar relacionada tanto à má absorção de vitaminas lipossolúveis em decorrência da insuficiência pancreática, quanto a uma exposição solar ineficaz ou à lesão hepática (GASKIN, 1988; KHAZAI et al., 2009; HALL; SPARKS; ARIS., 2010).

Padrões epidemiológicos de doenças respiratórias demonstram que há deficiência de vitamina D na qual pode exercer funções sobre a responsividade das vias aéreas, função

pulmonar e talvez, se relacione com a resistência aos corticosteroides (SANDHU; CASALE, 2010).

Desta forma, o presente estudo objetivou evidenciar a associação da vitaminose D à Fibrose Cística, bem como elucidar o diagnóstico laboratorial existente e o papel do Sistema Único de Saúde (SUS) em relação ao tema.

2. Metodologia

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura na forma narrativa que, de acordo com Rother (2007), consiste na análise de publicações com o intuito de apresentar e descrever sobre um tema sob uma perspectiva teórica ou contextual.

As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e o Portal do Ministério da Saúde.

Para a seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chave em português, inglês e espanhol, combinadas entre si e com expressões booleanas, sendo: “fibrose cística” AND “vitamina D”, “fibrose cística” AND “deficiência de vitamina D”, “doenças pulmonares” AND “saúde pública” e “fibrose cística” OR “vitamina D”.

Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2008 a 2018, contudo trabalhos anteriores a este período também foram utilizados de acordo com a relevância literária que apresentaram. Os critérios de exclusão foram artigos não disponíveis na íntegra e que não fossem gratuitos.

3. Desenvolvimento

3.1 Histórico e a epidemiologia da fibrose cística

O relato advindo do folclore da Europa antiga é, provavelmente, o primeiro reconhecimento da fibrose cística, onde diziam que “bebês com sabor salgado certamente morrerão” (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007). Na Tabela 1 podemos observar um resumo do histórico de casos da FC.

Tabela 1. Resumo do histórico de casos da fibrose cística.

ANO	RELATO
1595 – 1606	Registros de que ao passar a mão na fonte de água, a mesma ficasse com sabor salgado, presumiria morte.
1905	Descrição anatomopatológica em recém-nascido falecido por íleo meconial relacionado com a insuficiência pancreática exócrina.
1936	Relato de casos de crianças com sintomatologia da doença celíaca, alterações pancreáticas e pulmonares.
1938	Descrição das características clínicas, anatomopatológicas e início de análise epidemiológica da FC.
1944	Surgimento da hipótese de que o muco espesso era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas.
1953	Descrição da perda excessiva de sal no suor (marco para o diagnóstico).
1958	Elaboração do padrão da gravidade da doença.
1959	Padronização para o diagnóstico da FC (padrão ouro).
1983	Descoberta do defeito íon cloro nas glândulas sudoríparas.
1985	Localização do gene causador da FC.
1990 - 2018	Novos estudos e perspectivas diagnósticas e tratamentos desenvolvidos em caráter multidisciplinar.

Fonte: Adaptado de DUTRA, 2014.

Apresentando caráter autossômico recessivo a FC representa a mais comum doença hereditária grave. Possui baixa expectativa de vida nos portadores e baixa incidência na população (BUZZETTI et al., 2009). Estudos apontam que a expectativa de vida para um recém-nascido com fibrose cística é de 40 anos (TARANTINO, 2008). Na FC ocorre uma mutação no gene no regulador transmembranar da fibrose cística, conhecido como (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR), para este gene, mais de 1.900 mutações já foram descritas, a mais comum é a $\Delta F508$, correspondendo 48% das mutações encontradas na população brasileira (RASKIN et al., 2008; ASHLOCK; OLSON, 2011).

A incidência de FC no Brasil é estimada em 1 a cada 7.576 nascidos. Na região Sul, sua estimativa é de um a cada 1.587 nascimentos. De acordo com as etnias, a incidência é variável, apresenta cerca de um a cada 1.200 a 1.500 caucasianos nascidos na Europa e Estados Unidos, respectivamente. No Brasil, o relato da incidência foi possível com os dados obtidos nos estados onde houve implantação do Programa de Triagem Neonatal (PTNN) e sua heterogeneidade foi possivelmente devido às variações geográficas decorrentes das diferentes imigrações que compõe a população brasileira (RASKIN et al., 2008).

Nas últimas décadas, a baixa expectativa de vida dos portadores da mucoviscidose vem aumentando significativamente. Antes, nos anos 60, 70 e 80 viviam-se em média 10, 16 e até 18 anos, respectivamente (DAVIS, 2006). Estudos brasileiros mostraram que a sobrevida média de pacientes com FC no período de 1979 a 1989 foi de 6,4 anos, subindo para 12,6 anos no período de 1970 a 1994 (MACRI et al., 1991; REIS et al., 1998). No início da década de 90, em Minas Gerais, a sobrevida dos fibrocísticos era de 12,6 anos (CAMARGOS; GUIMARÃES; REIS, 2000). Entretanto, em outro estudo desenvolvido na década de 1990 a 2000, foi observada uma sobrevida de 18,4 anos de idade após o diagnóstico (ALVAREZ et al., 2004). Segundo Dodge et al. (1997) a expectativa de vida é de aproximadamente 35 anos em países europeus e norte-americanos. Hoje a expectativa média de vida para crianças nascidas no ano 2000 é de 40 anos em grande parte dos continentes (GARAGORRI et al., 2001; DELLA et al., 2008).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE (2018), o Distrito Federal possui aproximadamente 2,9 milhões de pessoas, sua densidade demográfica é de 444,66 habitantes/Km², sendo a menor extensão territorial em comparação aos outros estados brasileiros e seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é o mais alto de todo o Brasil com 0,824.

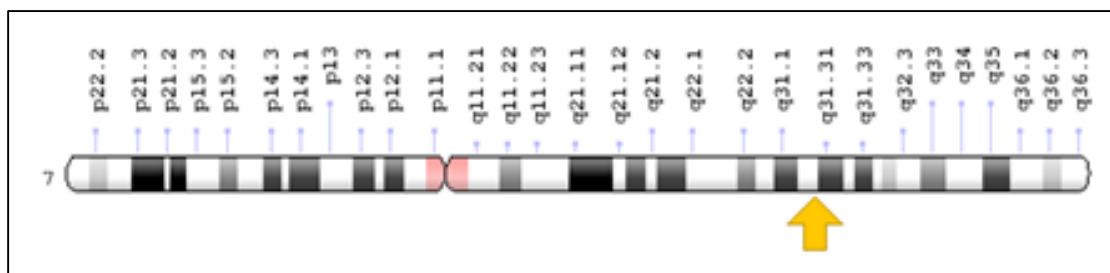
No Distrito Federal não há publicações epidemiológicas até o momento sobre a mucoviscidose, mas sabe-se que há dois centros de referência disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde) para acompanhamento dos casos suspeitos e dos casos confirmados da doença. Existe um Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) que é alimentado com dados estatísticos por todos os centros especializados pelo Brasil, demonstrando o mais completo panorama da doença no país.

3.2 Caracterização genética da fibrose cística

A FC é uma doença genética com padrão de herança autossômico recessivo, sendo necessária a herança dos genitores com cada um portando um alelo mutado para sua ocorrência na prole. Quando cada um dos pais tem um gene para a FC, em cada gestação, o risco de nascer um filho com e sem a doença é de 25% e 75%, respectivamente. A probabilidade de nascer um filho saudável, portador de um gene para FC, é de 50%. Tem-se em mente, que estes dados podem orientar futuras gestações de mães dos pacientes (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

Segundo Riordan et al. (1989), a causa das mutações no gene CFTR, ocasionando a FC, está presente no gene localizado na região 7q31.2, constituído por 27 exons que codifica um ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de 6,5 quilobases, o qual transcreve uma proteína reguladora do transporte iônico conhecida como (CFTR), composta por 1.480 aminoácidos e que age como canal iônico. Podemos observar na Figura 1 uma ilustração da localização do gene.

Figura 1. Representação esquemática da região gênica responsável pela proteína reguladora do transporte iônico (CFTR).



Fonte: GDP/NCBI, 2017.

A proteína, maturada em organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação) e está localizada na membrana apical das células epiteliais essencial para o transporte de íons através de sua membrana envolvida ainda na regulação do fluxo de cloreto (Cl^-), sódio (Na^+), bicabornato (HCO_3^-) e água (H_2O) (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

Existem mais de duas mil mutações relacionadas com a mucoviscidose, porém a mais conhecida e relatada é a ΔF508 a qual ocasiona uma das deficiências da CFTR. Por ser a mutação mais frequente, sabe-se que ocorre uma deleção de uma fenilalanina no resíduo 508 da proteína e posteriormente a degradação no retículo endoplasmático rugoso (AMARAL;

KUNZELMANN, 2007). Em países da Europa, tal alteração está presente entre 70 a 95% dos alelos responsáveis pela mucoviscidose. No Brasil, essa alteração contribui com aproximadamente de 50% dos alelos responsáveis pela doença nas regiões sul e sudeste (RASKIN et al., 1993; MARSON et al., 2013). Segundo Suarez-Kurtz et al. (2005), o alto índice de miscigenação racial na composição genética das regiões brasileiras explica baixa porcentagem quando comparada aos países europeus.

De acordo com Kuhn e Fauch (2005), a gravidade clínica está condicionada a algumas mutações, sendo 42% das mutações advindos de deleção, 16% dos casos, há erro na matriz de leitura, 12% são mutações no sítio de emenda do RNA, 10% com mutações sem sentido, apenas 5% grandes inserções de material genético e 15% das alterações são variações da sequência do DNA (polimorfismos).

As mutações da FC foram divididas em seis classes como evidencia a Tabela 2 de acordo com o efeito que causam na expressão em nível celular da proteína CFTR.

Tabela 2. Tabela com as classes da mutações em FC e seus aspectos.

CLASSE DA MUTAÇÃO	EFEITO PONTUAL	EFEITO PROTEICO	EXEMPLO DE MUTAÇÕES	MECANISMO
I	Alteração de biossíntese	Ausência/Defeito da CFTR na membrana apical	1717-1G>A G542X 394ΔTT	Mutação <i>Frameshift</i> ou <i>Splicing</i>
II	Alteração da maturação	Ausência/Defeito do tráfego da CFTR	ΔF508 3905insT N1303K	Mutação <i>Missense</i> ou deletéria e aminoácidos
III	Alteração na regulação	CFTR presente na membrana apical, porém afuncional	G551Δ	Mutação <i>Missense</i>
IV	Alteração da condutância	CFTR presente, porém parcialmente funcional	R117H R347P	-
V	Alteração da síntese do tráfego	CFTR reduzida na membrana apical e funcional	2789+5G>A A455E	Mutação <i>Splicing</i>
VI	Alteração da estabilidade	CFTR presente, porém instável	4326ΔTC 4279insA Q1412X	Mutação <i>Frameshift</i>

Fonte: Adaptado de CULLING; OGLE, 2010.

Nas mutações de classe I: ocorrem defeitos na síntese da proteína gerando proteínas truncadas que são degradadas. Isso ocorre devido a alterações nos sinais de encadeamento do *splicing*, mudanças de fase de leitura ou sem sentido, alelos *nonsense*, ou devido a formação de códon de parada prematura que levam a degradação do RNAm (AMARAL; KUNZELMANN, 2007).

Nas mutações de classe II: ocorrem alterações nos eventos de processamento e maturação da proteína, com consequente retenção no retículo endoplasmático e rápido envio para degradação. Pertencente a esta classe, está a mutação mais comum, a F508del (WELSH; SMITH, 1993).

Nas mutações de classe III: afetam o domínio regulatório do canal, incapacitando o processo de abertura (SALVATORE et al., 2002).

Nas mutações de classe IV: produzem uma proteína que chega corretamente na membrana e responde a estimulação por ATP, porém o fluxo de íons Cl⁻ é reduzido (AMARAL; KUNZELMANN, 2007).

Nas mutações de classe V: produzem quantidade reduzida da proteína normal de forma que pequenos níveis funcionais são alocados na membrana (ROWNTREE; HARRIS, 2003). Estão alocados nesta classe as mutações de *splicing* alternativo que produzem pequena porcentagem de RNAm normal.

Nas mutações de classe VI: levam a produção de proteínas que possuem tempo de permanência reduzido na membrana apical das células devido a baixa estabilidade (HAARDT et al., 1999).

De acordo com Mekus et al. (2000), além das mutações citadas, após estudos dos polimorfismos em famílias com irmãos gêmeos com FC, determinaram que além das mutações no gene CFTR, polimorfismos em outros genes, somados ao meio ambiente, atuam modificando a expressão clínica da FC. São vários os genes que atuam modulando a gravidade clínica da FC acarretando um amplo espectro fenotípico (CUTTING, 2010; MARSON et al., 2014).

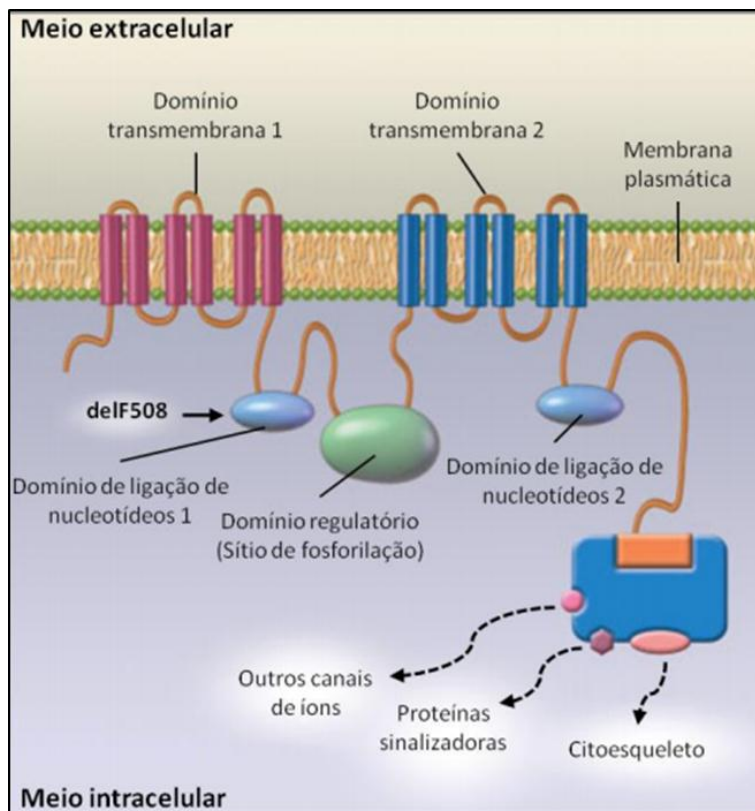
3.3 A proteína transmembranar da fibrose cística

A proteína CFTR é um canal iônico dependente de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) importante molécula na transdução de sinal e trifosfato de adenosina (ATP) responsável pelo armazenamento de energia em suas ligações químicas), este canal possui múltiplas funções no organismo, dentre elas, inibir o canal de sódio epitelial sensível a

amilorida que é um fármaco utilizado normalmente como anti-hipertensivo e diurético, além de ativar outros canais de cloro e de ATP, alterar a composição de compartimentos intracelulares e regular o transporte de vesículas intracelulares (ROWE et al., 2005; COLLAWN; MATALON, 2014). Ainda segundo Rowe et al. (2005); Collawn e Matalon, (2014), estando situada na porção apical das células epiteliais dos pulmões, pâncreas, intestino, ductos sudoríparos e vasos deferentes, a proteína CFTR controla o transporte de íons principalmente de cloreto nestes órgãos.

Membro da superfamília dos transportadores, a proteína CFTR apresenta uma estrutura complexa (ZIELENSKI; TSUI, 1995; ROWE et al., 2005; COLLAWN; MATALON, 2014). Composta de 1480 aminoácidos arranjados em dois domínios transmembranares (TMD-1 e TMD-2), dois domínios de ligação ao ATP (NBD-1 e NBD-2) e um domínio regulador (R) (ROWE et al., 2005; COLLAWN; MATALON, 2014) como evidenciado na figura 2.

Figura 2. Representação da proteína CFTR e seus domínios de ligação.



Fonte: MARSON (2015).

3.4 Fonte e metabolismo: Vitamina D

A 25-hidrovitamina D possui uma ação semelhante aos dos hormônios solúveis em gordura. Sua aquisição pode ser de duas maneiras: produção na pele por ação ultravioleta (UV) e por meio da ingestão em dieta (HOLICK; CHEN, 2008; LIPS, 2001; BOUILLON et al., 2008). Segundo Boyle et al. (2005), somente uma pequena porção é advinda dieteticamente e de acordo com Holick e Chen (2008); Lips (2001) e Bouillon et al. (2008) o ser humano adquirir grande parte por produção endógena através da luz UV.

A vitamina D₃ (calciferol) possui sua síntese na pele, seu precursor é o 7-deidrocolesterol, que é convertido em pré-vitamina D pela UV do sol (TSIARAS, 2011) ocorrendo então a isomerização da pré em vitamina D₃ (HOLICK; CHEN, 2008; LIPS, 2001; CARR; McBRATNEY, 2000). Após a síntese na pele, vai para a circulação, na qual é direcionada para o fígado ligada a proteína ligante da vitamina D (*Vitamin D Binding Protein* – VDBP) (BOUILLON et al., 2008).

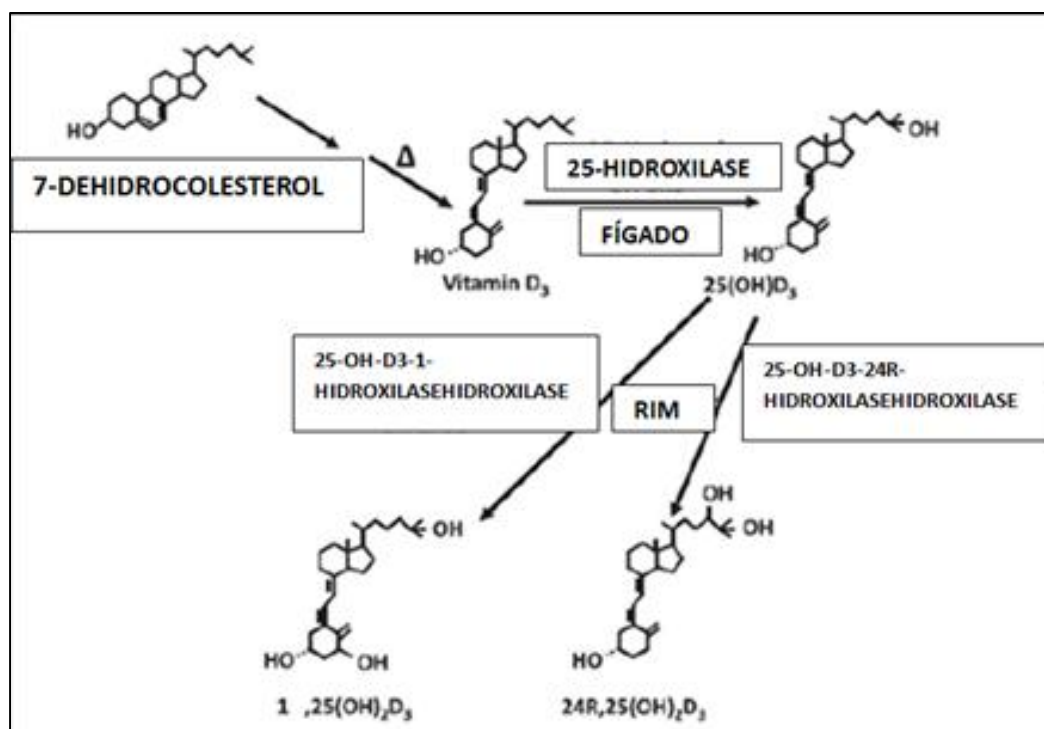
Segundo Lips (2001) a hidroxilação inicial para 25-hidroxitamina D ocorre na primeira passagem pelo fígado, aproximadamente 75%, catalisada pela enzima D₃-25- α -hidroxilase e posteriormente a 25-hidroxitamina D é secretada no plasma, representando o principal metabólito circulante da vitamina D.

Nos rins a vitamina D é hidroxilada a 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol), pela enzima 25(OH)1 α -hidroxilase e é necessário reforçar que esta hidroxilação é estimulada pelo paratormônio (PTH) e suprimida pelo fosfato, cálcio e pelo fator de crescimento dos fibroblastos (LIPS, 2001; BOUILLON et al., 2008; PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Na figura 3 observamos um esquema do metabolismo da vitamina D₃ na pele, rins e fígado. Observamos que na pele, o precursor 7-deidrocolesterol é convertido em pré-vitamina que posteriormente é convertida em 25-hidroxitamina D no fígado; vai para a corrente sanguínea, e nos rins é convertida em 1,25-dihidroxitamina D e 24,25-dihidroxitamina D (HENRY, 2011). As principais fontes da dieta de calciferol podem ser encontradas em peixes gordurosos, ovo e derivados do leite (LIPS, 2001).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (2017), houve uma atualização para os valores esperados da dosagem da vitamina D, até então o valor normal era acima de 30 ng/mL. Porém, atualmente estão sendo aceitos valores a partir de 20 ng/mL. Ainda segundo a publicação, pacientes que estão entre as dosagens de 20 a 30 ng/mL não necessitam de reposição da vitamina.

Figura 3. Esquema do metabolismo da vitamina D3 na pele, fígado e rins



Fonte: Adaptado de HENRY, 2011.

3.5 A associação da fibrose cística e a vitamina D

3.5.1 Ações imunológicas da vitamina D

A vitamina D pode ser considerada um imunoesteróide, haja vista que pode ser produzida por células do sistema imune devido a presença da enzima 25(OH)1 α -hidroxilase, além de sua grande maioria possuir receptor para a vitamina em questão afirmam diversos autores (ADORINI et al., 2004; BHALLA et al., 1983; FRITSCHÉ et al., 2003; HEWISON et al., 2003; HEWISON et al., 2004; MAHON et al., 2003).

A inflamação é uma resposta ao estímulo natural gerado ao organismo, esta resposta é essencial para que o tecido combata infecções, microrganismos e ou danos gerados por desregulação de mecanismos normais daquela região ocorrendo a reparação (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Na FC ocorre inicialmente um acúmulo de muco e provavelmente uma infecção bacteriana e ainda uma irreversível lesão pulmonar seja por agentes bacterianos ou exacerbação de inflamação; a maior causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes se da pelas infecções recorrentes (SAGEL; ACCURSO, 2002; CORVOL et al., 2008). Portanto,

a inflamação desempenha um papel central no decorrer da patogenia da mucoviscidose (SAGEL; CHMIEL; KONSTAN, 2007). Como afirmado anteriormente, a disfunção da CFTR resulta em infecção e inflamação em todos os casos, contribuindo para um pior prognóstico da doença. Sabe-se que a ausência ou diminuição da atividade dos mecanismos proteicos da CFTR promove à redução na secreção de cloro e uma alta absorção de sódio e água para manter o equilíbrio cloro/sódio dentro da célula (JACQUOT et al., 2008; MATTOSIO et al., 2010).

Nas células apresentadoras de antígenos, como os monócitos, macrófagos e células dendríticas, a vitamina D exerce uma função de imunossupressor através da diminuição da expressão de complexos de histocompatibilidade maior (MHC tipo II) (BERER et al., 2000; GRIFFIN et al., 2000; PENNA; ADORINI, 2000; PIEMONTI et al., 2000) além da redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias (MULLER et al., 1991; PENNA, 2007).

Contudo, a vitamina D inibe a diferenciação e maturação destas células, além da sua capacidade de expressão de antígenos e ativação de células T, exercendo um efeito de retroalimentação, ou seja, *feedback* negativo, freando a estimulação exacerbada do sistema imune inato (FRITSCHIE et al., 2003; HEWISON et al., 2003; KREUTZ et al., 1993).

Resumidamente, a atividade da vitamina D parece modular a resposta imune inata e favorecer a resposta imune adaptativa, de forma que promova uma tolerância imune e diminua as chances de se desenvolver uma hipersensibilidade na região pulmonar, sítio de maior impacto na fibrose cística (ALTIERI, 2017).

3.5.2 Funções pulmonares da vitamina D

De acordo com os aspectos pulmonares e a presença de vitamina D, diversos autores relatam a existência em células musculares lisas da via aérea, a presença do receptor da vitamina D (BANERJEE et al., 2008; BOSSE et al., 2007; SONG et al., 2007) e em células encontradas em alvéolos pulmonares (PHOKELA et al., 2005; REHAN et al., 2002).

As células da traqueia e brônquios expressam a enzima 25(OH)1 α -hidroxilase, responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D em sua forma ativa que é a 1,25-dihidroxivitamina D, logo, além de atuar no tecido pulmonar através da VDBP, a vitamina D também pode ser produzida localmente no tecido pulmonar e, desta forma, intervir na maturação e funções pulmonares (HANSDOTTIR et al., 2008).

Estudos observaram uma relação positiva dose-resposta entre a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D e resultados satisfatórios em técnicas de espirometria em adultos (BLACK; SCRAGG, 2005) e em adolescentes (BURNS et al., 2006).

Esta associação pode ser explicada pelo fato da vitamina D inibir as metaloproteinases responsáveis pela degradação da matriz extracelular, além destas metaloproteinases possuírem um papel importante na remodelação vascular pulmonar e também estejam implicadas no surgimento de hipóxia de hipertensão pulmonar crônica (SONG et al., 2007).

Contudo, segundo Bosse et al. (2007), demonstrou que, na presença de vitamina D, as células musculares lisas das vias aéreas humanas aumentam a síntese e secreção de mediadores inflamatórios e a transcrição de proteínas responsáveis pela broncoconstrição.

3.5.3 Exacerbações na fibrose cística e a vitamina D

Estudos sugerem que a vitamina D tenha um benefício potencial na saúde respiratória, mesmo não dominando os mecanismos envolvidos (HENDRYX; LUO, 2015; BLACK; SCRAGG, 2005). Distúrbios foram associados a um risco aumentado de deficiência de vitamina D, especialmente aqueles em que há má absorção, como a fibrose cística (FC) (HOLICK, 2017; ELBORN, 2016).

Segundo Sexauer et al. (2015), a FC está associada a uma doença pulmonar progressiva, insuficiência pancreática e desnutrição, que é considerada a tríade determinante no prognóstico. A morbidade e a diminuição da qualidade de vida dos casos positivos são em grande maioria, decorrente das exacerbações pulmonares à diminuição da sobrevida (GOSS; BURNS, 2007; SANDERS et al., 2011). Níveis abaixo do esperado de vitamina D em indivíduos com mucoviscidose é comum (NEVILLE; RANGANATHAN, 2009; CHAVASSE et al., 2004), além do mais, a hipovitaminose D em FC foi associada à maior predisposição a doenças ósseas e ao comprometimento da função pulmonar (SEXAUER et al., 2015; PINCIKOVA et al., 2011).

A vitamina D sérica em portadores de fibrose cística apresenta uma diminuição a partir da adolescência, podendo ser justificada pela má absorção de lipídeos, menor exposição solar (WOLFENDEN et al., 2008). Vários estudos revelam que há uma alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes portadores da mucoviscidose (ARIS et al., 1999; CEMLYN-JONES et al., 2008; JAVIER; JACQUOT, 2011; BOYLE et al., 2005; GORDON et al., 2007; DONOVAN et al., 1998; DOUROS et al., 2008; HANLY et al., 1985; ROVNER et al., 2007; WEST et al., 2011).

É necessário que os fibrocísticos tenham um aporte nutricional, pois, a desnutrição é um sério problema enfrentado, impactando diretamente na qualidade de vida e na sobrevivência dos mesmos (FIATES et al., 2001). Entretanto, mesmo com o acompanhamento nutricional adequado, há registros de hipovitaminose D nos portadores (HALL; SPARKS; ARIS, 2010). Apesar da suplementação vitamínica encontram-se registros de sua deficiência sérica relacionado ao baixo teor de exposição solar (REITER et al., 1985).

Os portadores de mucoviscidose, apesar de sua má absorção (LARK et al., 2001) a reposição exógena de enzimas pancreáticas e suplementos vitamínicos crônicos, dentre eles a vitamina D, são mecanismos que tendem a aumentar a concentração de 25-hidroxivitamina D (HALL; SPARKS; ARIS, 2010; REDDY; LIGHT; QUINTON, 1999).

As causas para que a deficiência de 25(OH)D em portadores da mucoviscidose tenha alta prevalência, pode-se inferir que existem diversos fatores, dentre eles, a má absorção de vitaminas lipossolúveis devido a insuficiência pancreática endócrina, insuficiência a exposição solar adequada, como foi citado anteriormente, além do mais, o excesso de proteção solar, localização geográfica, estação do ano, menor produção de vitamina D na pele, lesão hepática ocasionando uma redução na hidroxilação para 25(OH)D, insuficiência pancreática exócrina, redução do tecido adiposo acarretando menor estoque da vitamina D e redução da VDBP (GASKIN, 1988; KHAZAI et al., 2009; HALL; SPARKS; ARIS, 2010; JAVIER; JACQUOT, 2011; SINAASAPPEL et al., 2002).

Associada à inflamação sistêmica e ao risco de infecções respiratórias, à vitamina D vem sendo relatada em diversos estudos (WIMALAWANSA, 2018; HERSCOVITCH; DAULETBAEV; LANDS, 2014; SEXAUER; HADEH, 2015; PINCIKIVA et al., 2011).

Em indivíduos com FC, a exacerbação pulmonar é um dos preditores mais importantes do desfecho da doença pulmonar interferindo diretamente na qualidade de vida e aumento da morbidade (GOSS; BURNS, 2007; SANDERS et al., 2011). Mesmo com a falta de padronização da exacerbação pulmonar, alguns critérios das alterações e condições do paciente são amplamente utilizados em estudos que avaliam este desfecho, como o aumento da tosse, presença de febre, perda de peso ponderal e características laboratoriais do escarro (GOSS; BURNS, 2007; FERKOL; ROSENFELD; MILLA, 2006).

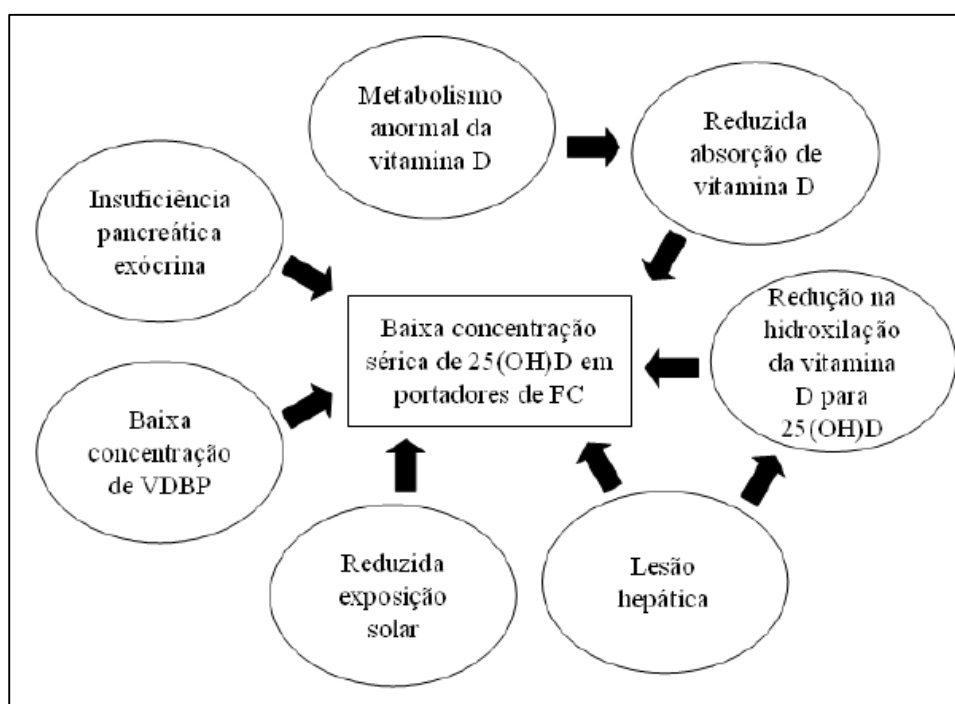
Podemos observar na Figura 4 um resumo esquemático da relação direta da diminuição sérica da 25-hidroxivitaminose D e a patologia fibrose cística.

3.6 Métodos de diagnóstico para a fibrose cística

3.6.1 Triagem Neonatal

Descrito por Jeanette Crossley na Nova Zelândia, o programa de triagem neonatal (PTNN) é realizada a partir da dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT) em papel de filtro conhecido como teste do pezinho (CROSSLEY et al., 1979).

Figura 5. Resumo esquemático das principais causas da hipovitaminose D em portadores de fibrose cística



Fonte: Adaptado de MARCONDES, 2013.

De acordo com Audrézet et al. (1993), na mucoviscidose, ocorre a liberação do tripsinogênio para a circulação sanguínea que parece estar prejudicada devido as secreções anormais dos ductos pancreáticos que, devido às secreções espessas, estão obstruídos. Assim, os níveis de (IRT) se elevam na FC, o que caracteriza um importante marcador da triagem. A dosagem pode ser realizada de diferentes maneiras e as diretrizes de cada país determinarão suas particularidades.

“A tripsina é uma enzima produzida no pâncreas e observou-se que em recém-nascidos com FC, os mesmos possuem altos níveis plasmáticos da enzima, desta forma, sua dosagem é utilizada para a triagem neonatal desta patologia. A medida da Tripsina Imunorreativa (IRT) em papel filtro é a melhor forma de teste para triagem. Caso a criança ultrapasse os 30 dias de vida, os níveis sanguíneos de IRT podem se

apresentar com valores reduzidos mesmo em portadores da doença, gerando assim maior número de resultados falso negativos. Este fator deve ser lembrado nos casos onde haja necessidade de repetição da dosagem. Os falsos positivos e os falsos negativos podem ocorrer, sendo que os falsos negativos ocorrem mais frequentemente em recém-nascidos com íleo meconial. Utiliza-se a metodologia imunofluorimétrica, se o resultado da dosagem do IRT é positivo, deverá ser realizada nova dosagem em papel filtro após duas semanas, e se está ainda se mostrar elevada, o teste de eletrólitos no suor e/ou análise de DNA deve ser realizado para tentativa de confirmação diagnóstica. Como a elevação do tripsinogênio declina nos primeiros meses de vida, o momento da primeira coleta não é tão crítico, enquanto que a coleta da segunda amostra não pode ocorrer antes de 21 dias de nascido, pois, pode levar a um aumento de falsos positivos, além de, não realizar após 60 dias, pois, o reduz o risco de falso negativo. O uso da dosagem de IRT em crianças mais velhas não é recomendado e apenas teste do suor é sugerido. Os valores de referência da triagem para a população normal é de até 110 ng/ml” (BRASIL, 2001, p. 45).

Os objetivos obtidos com o PTNN são: identificação precoce de deficiências do metabolismo e hemoglobinopatias, redução de complicações em decorrência de início precoce ao tratamento e auxiliar no aconselhamento genético às famílias no caso da fibrose cística (GROSSE et al., 2004; SONTAG et al., 2005; SONTAG et al., 2006).

Segundo Cabello et al. (2003), o ensaio utilizado baseia-se em dois sítios imunofluorimétricos, onde a reação se dá por técnica de sanduíche direto, na qual dois anticorpos monoclonais são direcionados contra dois determinantes antigênicos separados na molécula de IRT. Amostras contendo IRT reagem simultaneamente com os anticorpos monoclonais imobilizados em fase sólida (dirigidos contra um sítio antigênico específico na molécula de IRT) e anticorpos monoclonais marcados com európio contidos na solução tampão de teste (dirigidos contra outro sítio específico diferente). A dosagem do IRT é um indicador indireto da doença, uma vez que avalia a integridade da função pancreática. Tem sensibilidade de 95% e especificidade entre 34 a 75% com 15% de falsos negativos.

3.6.2 *Teste do suor*

As alterações dos eletrólitos no suor foram estabelecidas durante uma onda de calor em Nova Iorque em 1948. Em 1956, Gahm e Shwachman utilizavam-se da técnica da análise dos eletrólitos do suor para diagnóstico de FC juntamente com a sua clínica, mas isto foi até Gibson e Cooke, em 1959, descreverem o método da quantificação do cloreto pela iontoforese quantitativa com pilocarpina, que foi aceita como teste padrão ouro (MISHRA; GREAVES; MASSIE, 2005). Desde então, muitos avanços significativos na compreensão da análise dos eletrólitos do suor, como marcador da função do CFTR e um aperfeiçoamento da técnica para o diagnóstico da FC.

Em pacientes com o genótipo de FC, raramente apresentam normalidade dos eletrólitos no suor. As indicações para o teste do suor incluem: fenótipo sugestivo de FC, histórico familiar e seguimento de alguns testes de rastreio (GREEN; KIRK, 2007; COAKLEY et al., 2006).

A iontoforese é uma técnica não invasiva que usa um potencial elétrico de (< 5 volt) ou corrente elétrica (0,1 a 1 miliampère por centímetro ao quadrado) para prover uma maneira controlada de aumentar a transferência transdermal para estimular a secreção do suor (BEAUCHAMP; LANDS, 2005; CRUDY et al., 2001; NEUSSER et al., 1993; ROSELL et al., 1988).

A medição da concentração do íon cloreto é a análise de escolha, pois mostra estar diretamente relacionado com a disfunção do CFTR e uma maior diferença entre indivíduos normais e com FC. Nos indivíduos com FC, o cloreto no suor é normalmente mais elevado que o nível de sódio, diferente do que se verifica em pessoas assintomáticas sem alteração na (TNN) (DE BOECK et al., 2006). De acordo com Mishra, Greaves e Massie (2005), geralmente a técnica consiste em 3 etapas: estimulação do suor, colheita e a análise do suor, seguida pela interpretação dos resultados.

As concentrações de cloreto no suor acima de 60 milimoles por litro (mmol/L) são consideradas anormais (FARRELL; KOSCIK, 1996) e valores entre 40 mmol/L e 60 mmol/L são *borderline* e para as crianças menores de seis meses os valores considerados negativos são < 30 mmol/L, duvidosos entre 30 mmol/L e 60 mmol/L. (TAYLOR; HARDCASTLE; SOUTHERN, 2009).

3.6.3 Diferencial de potencial nasal

O objetivo do teste do Diferencial de Potencial Nasal (DPN) tem como princípio o fato de que as alterações bioelétricas na mucosa da cavidade nasal dos indivíduos com FC refletem as anormalidades encontradas no trato respiratório. Através da DPN podemos medir *in vivo* a diferença de potencial existente entre o lado interno e externo da célula epitelial da mucosa nasal, o qual é comparável à diferença de potencial da mucosa brônquica. Nos indivíduos saudáveis, o potencial basal é mantido pelo balanceamento da absorção de sódio e o transporte de cloreto, resultando num controle rigoroso da quantidade de líquido na superfície da via aérea e do conteúdo iônico (SCHULER et al., 2004; PROCIANOY, 2011).

O valor encontrado relaciona-se ao transporte de íons através da membrana celular, em especial os íons Na⁺ e Cl⁻, sendo o lado mucoso mais negativo em relação ao interior

celular. Valores basais normais situam-se em torno de -20 milivolts (mV), mas com FC o transporte do Cl^- é afetado pelo defeito na CFTR e a hiperabsorção do Na^+ pelos canais que geram um DPN mais negativa. Esta característica tornou possível diferenciar os portadores de FC dos normais e dos portadores de outras doenças respiratórias, de forma que a medida da DPN passou a ser utilizada como um teste complementar no diagnóstico de FC e, mais recentemente, para avaliação da eficácia de novos tratamentos (KNOWLES et al., 1995; HOFMANN et al., 1997; PROCIANOY, 2011).

3.6.4 Avaliação eletrofísica por Ussing

A CFTR está presente em abundância no epitélio intestinal, onde se localiza na membrana luminal dos enterócitos (CRAWFORD et al., 1991; MENDES et al., 2004). O trato gastrointestinal é facilmente acessível para estudo, especialmente o reto, onde a CFTR se expressa em grande quantidade, trazendo vantagem para essa técnica.

A partir da década de 90 ganham força os estudos de eletrofisiologia utilizando biópsias retais, inicialmente de sucção e posteriormente com pinças endoscópicas. Nos últimos 20 anos, vários grupos de pesquisa têm desenvolvido microcâmaras de *Ussing* para estudar o defeito de transporte de íons nos tecidos nativos recém retirados de indivíduos com FC (HARDCASTLE et al., 1991; VEEZE et al., 1991; MALL et al., 1998; TAYLOR et al., 1988).

Medições bioelétricas podem ser aplicadas no epitélio intestinal retal como uma ferramenta de diagnóstico funcional para auxiliar no estabelecimento de um diagnóstico de FC, especialmente nos casos onde os resultados do teste do suor são duvidosos e/ou que não são facilmente identificadas nos testes genéticos. O mecanismo de secreção do íon Cl^- é eletrogênico, isso permite que a medição da atividade elétrica transintestinal reflita a própria secreção iônica no tecido que é controlada através de estímulos com substâncias de ação específica, já previamente conhecida. Além disso, no intestino de indivíduos com FC esta atividade não está sujeita ao efeito de inflamação, hemorragia ou infecção como nas vias aeríferas, fato que poderia interferir na resposta. No intestino de indivíduos com FC, a secreção de Cl^- está prejudicada (TAYLOR et al., 1988), enquanto a de Na^+ e dos nutrientes ligadas ao Na^+ estão aumentadas (MALL et al., 1998b).

3.6.5 *Evaporímetro*

Este teste detecta por um aparelho sensível denominado evaporímetro, a taxa de suor na pele. É realizado após protocolo de estimulação β -adrenérgica da glândula sudorípara, que reflete a função da CFTR e Cl^- . Está baseado nos conhecimentos de que a glândula sudorípara tem dois estímulos para a secreção de suor: o colinérgico responsável pelo controle da temperatura intrínseca, que apresenta atividade normal nos indivíduos com e sem FC, e o β -adrenérgico, AMPc mediado, com secreção de suor diretamente proporcional à atividade da proteína CFTR, e que está alterado nos pacientes com FC (SATO; SATO, 1984; BEHM et al., 1987; GONSKA et al., 2009; QUINTON et al., 2012).

3.6.6 *Pesquisa das mutações*

Os métodos moleculares para a detecção de mutações no gene CFTR se baseiam no conhecimento atual que se tem sobre a patologia molecular da CFTR e estão sempre em evolução, sendo dependente das ferramentas moleculares disponíveis para a detecção das mutações. Atualmente, existe uma ampla variedade de técnicas que podem ser utilizadas para identificar as variações na sequência do gene CFTR e não existe um padrão-ouro para testes de rotina (DEQUEKER et al., 2009).

Os laboratórios devem estar cientes das limitações do método utilizado e conhecer as mutações que não são identificadas. Isso significa que cada laboratório deve escolher um método, que seja adequado para a sua experiência, carga de trabalho e escopo dos testes, além de avaliar os custos para a realização dos mesmos. Nesse contexto, deve-se salientar que no Brasil a cobertura financeira depende de parceiros (MARSON et al., 2014).

Os métodos utilizados na genotipagem de CFTR podem ser divididos em dois grupos: aqueles dirigidos a mutações conhecidas, ou seja, testes de DNA para a presença ou ausência de mutação específica e o grupo de métodos de verificação para mutações desconhecidas (por exemplo, o sequenciamento dos exons do gene CFTR) e que devem incluir a procura de grandes rearranjos desconhecidos da CFTR, incluindo grandes deleções, inserções e duplicações. Estes são realizados por (reação em cadeia da polimerase) PCR. Deve-se iniciar estudando as mutações mais frequentes em uma determinada população. Isto diminui os custos e agiliza o diagnóstico. Habitualmente no sequenciamento se estuda os exons e se necessário os íntrons na sequência (DEQUEKER et al., 2009).

3.6.7 Métodos de diagnóstico clínico

Segundo Servidoni (2014), o fenótipo da FC é determinado pela presença de mutações no gene CFTR, associadas à ação de genes modificadores e aos fatores ambientais. Possui um quadro clínico polimorfo e multissistêmico e pode ser dividido em características clássicas e não clássicas.

Na clássica, a presença de suor excessivo com sabor salgado devido a alteração das concentrações de sais no suor durante estações com temperaturas elevadas, secundárias a perda de sal e água são evidentes (SERVIDONI, 2014). Manifestações digestórias com insuficiência pancreática exócrina, sendo este o sintoma em geral mais precoce e prevalente, presente ao nascimento, cerca de 80 a 85% até o final do primeiro ano, e em 90% na idade adulta (RIBEIRO et al., 2002).

A esteatorréia e a desnutrição devido à má digestão e absorção de gorduras e proteínas, além da insuficiência pancreática também pode levar no período neonatal, em cerca de 5% dos FC, ao edema hipoproteinêmico secundário e o íleo meconial, presente em aproximadamente 15% dos recém-nascidos. A maioria dos diagnósticos de íleo meconial são relacionados à FC, cerca de 90% (COLIN et al., 1994; LITTLEWOOD et al., 2006; RIBEIRO et al., 2002; BLACKMAN et al., 2006).

Em estudos prospectivos, 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais, cerca de 5% são sintomáticos e podem evoluir para cirrose biliar associada à hipertensão porta, sendo esta a segunda causa de óbito na FC e a doença hepática crônica está presente em mais de 50% das necropsias (RIBEIRO et al., 2002; BLACKMAN et al., 2006).

A azoospermia com consequente infertilidade, presente em mais de 95% dos homens com FC, é secundária às alterações dos dutos deferentes, que podem estar ausentes, atróficos ou fibrosados como consequência de sua obstrução congênita. Mulheres com FC são férteis, apesar de um número reduzido poder ter um muco cervical anormal, contribuindo para a diminuição da fertilidade neste grupo específico (MOSKOWITZ et al., 2008).

Na forma não clássica, os sintomas aparecem mais tardiamente, muitas vezes na adolescência ou depois, com doença mais leve e suficiência pancreática, cerca de 15% dos pacientes com FC e que predispõe a pancreatites recorrentes denominadas como idiopáticas (BOMBIERI et al., 2011).

3.7 Fibrose Cística e o SUS

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 7,6 milhões de crianças nascem a cada ano com um defeito ou desordem genética grave, sendo 95% delas nos países em desenvolvimento, onde 80% da população global contribuem significativamente para a mortalidade infantil (MARQUES DE FARIA, 2004).

Com o declínio da mortalidade infantil, devido às melhorias das condições socioeconômicas, a contribuição de doenças genéticas para esse índice tornou-se proporcionalmente mais alta, devido também à sua maior dificuldade de prevenção, o que despertando maior interesse entre os profissionais de saúde pública acerca do assunto (MENEZES, 1996).

Segundo Horovitz, Llerena e Mattos (2005), observa-se a alteração do perfil das causas da mortalidade infantil, no Brasil, para crianças menores de um ano. Em 1980, as causas perinatais eram as principais causas de mortalidade infantil, e as anomalias congênitas ocupavam a quinta posição, com 5% do total. Em 2000, houve grande redução proporcional dos óbitos por causas infecciosas e respiratórias, e as anomalias congênitas passaram a ocupar a segunda posição, passando para 10%.

Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi criado através da Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001 (BRASIL, 2001), com os seguintes objetivos específicos: ampliação da cobertura, visando a 100% dos nascidos vivos, busca ativa dos pacientes triados, sua confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento adequados dos pacientes identificados.

As patologias selecionadas para fazer parte do programa devem ter como características: ausência de manifestações clínicas precoces, possibilidade de detecção precoce por meio de testes confiáveis, serem amenizáveis mediante tratamento, serem logisticamente administráveis, e terem uma relação custo–benefício economicamente viável. As patologias incluídas nos programas são a fenilcetonúria, o hipotireoidismo congênito, as hemoglobinopatias e a fibrose cística (HOROVITZ; LLERENA; MATTOS, 2005; BRUNONI, 2002; SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002).

A descoberta prematura da doença permite que os indivíduos portadores recebam orientação, acompanhamento médico e tratamento quando necessário (GOLDMAN; BENNETT, 2001).

As Organizações Não Governamentais (ONGs) e associações têm o importante papel de mobilizar a opinião pública e conseguir o apoio da população para melhorar o panorama

atual, divulgando as patologias e exigindo melhoras nas condições de diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes, podendo complementar o trabalho do Estado (MEIRA; ACOSTA, 2009).

Segundo Brasil (2006), o grupo de trabalho para implementação da Política Nacional de Atenção à Saúde em Genética Clínica (PNASGC) foi instituído em 2004 pelo MS, determinando, no SUS, que as secretarias de saúde estaduais e municipais sejam responsáveis por assegurar as condições necessárias para implementação de redes de atendimento em Genética Clínica. O ponto principal dessa política é a Atenção Básica, priorizando-se a prevenção, com a finalidade de identificar indivíduos acometidos por doenças genéticas e também seus familiares para, posteriormente, receberem acompanhamento na Atenção Especializada, incluindo o aconselhamento genético.

4. Considerações Finais

A fibrose cística é uma doença genética multissistêmica e sua epidemiologia vem sendo esclarecida a cada ano com o auxílio de registros dos Centros Especializados por todo o país.

O acometimento pela mucoviscidose provocam alterações delicadas no transporte de íons nas membranas celulares ou nos tecidos que revestem o organismo no qual comprometem o funcionamento das glândulas exócrinas que produzem muco, suor e enzimas pancreáticas, em vista disto, a FC é considerada uma patologia crônica e sistêmica.

Diversos estudos direcionados aos fibrocísticos vinham relatando déficit de absorção vitamínico, mas foi conhecendo a atuação extra esquelética da vitamina D que intensificou as associações com a desordem genética e seus níveis de circulantes.

Inúmeros fatores podem influenciar a concentração de vitamina D em portadores de FC e o seu monitoramento se mostra necessário bem como as definições de quais as variáveis clínicas e laboratoriais se correlacionam com a 25-hidroxivitamina D, de modo a identificar precocemente esta condição, evitando consequências a curto e a longo prazo.

A vitamina D inibe a diferenciação e maturação das células dendríticas e sua capacidade de expressão de antígenos e ativação de células T, impedindo a estimulação exacerbada do sistema imune inato (inespecífico). Além de modular a resposta imune inata e favorecer a resposta imune adaptativa, de forma que promova uma tolerância imune e diminua as chances de desenvolvimento de exacerbação pulmonar, sítio mais afetado na fibrose cística.

A atuação da vitamina D inibindo as metaloproteinases responsáveis pela degradação da matriz extracelular, além de possuírem um papel importante na remodelação vascular

pulmonar e também estejam relacionadas no surgimento de hipóxia do tecido pulmonar, considerando ainda que na presença de vitamina D (e concentrações normais), as células musculares lisas das vias aéreas humanas aumentam a síntese e secreção de mediadores inflamatórios e a expressão de proteínas responsáveis pela broncoconstrição.

Existem diversos testes laboratoriais realizados atualmente e seu domínio na execução e interpretação é indispensável para evitar baixa especificidade do analito. A dosagem plasmática da vitamina D a partir deste estudo considera ser um marcador para gravidade da FC haja vista que a hipovitaminose D pode acarretar desordens imunológicas em especial nas funções pulmonares.

A incorporação da dosagem de 25-hidroxivitamina D aos diagnosticados além de acompanhar respostas da suplementação dietética as funções pulmonares também podem ser acompanhadas.

O Sistema Único de Saúde em países em desenvolvimento, ainda é questionável se os programas para prevenção e diagnóstico precoce das doenças genéticas devam ser implantados, já que as doenças são mais raras e os recursos disponíveis para a saúde são escassos. Entretanto, as doenças genéticas apresentam alta morbimortalidade e necessitam de tratamento contínuo e oneroso. Além disso, essas patologias são frequentemente subdiagnosticadas, perdendo oportunidades para prevenção e orientações antecipadas, o que impõe altos custos aos pacientes, seus familiares e ao sistema de saúde em geral.

5. Referências

ADORINI, L.; PENNA, G.; GIARRATANA, N.; RONCARI, A.; AMUCHASTEGUI, S.; DANIEL, K.C.; et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. Oxford, v.89, n.90, p. 437-441, may. 2004.

ALVAREZ, A.E.; RIBEIRO, A.F.; HESSEL, G.; BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO, J.D. Fibrose cística em um centro de referencia no Brasil: características clinicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associacao com o genotipo e a gravidade da doenca. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, v.80, n.5, p.371-379, nov. 2004.

AMARAL, M.D.; KUNZELMANN, K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. **Trends in pharmacological sciences**. Amsterdam, v.28, n.7, p.334-341, jul. 2007.

ARIS, R.M.; LESTER, G.E.; DINGMAN, S.; ONTJES, D.A. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. **Osteoporosis international**. London, v.10, n.2. p.102-108, set. 1999.

ASHLOCK, M.A.; OLSON, E.R. Therapeutics development for cystic fibrosis: a successful model for a multisystem genetic disease. **Annual review of medicine**. Palo Alto, v.62, n.1, p.107-125, Apr. 2011.

AUDRÉZET, M.P.; COSTES, B.; GHANEM, N.; FANEN, P.; VERLINGUE, C.; MORIN, J.F.; MERCIER, B.; GOOSSENS, M.; FÉREC, C. Screening for cystic fibrosis in dried blood spots of newborns. **Molecular and cellular probes**. London, v.7, n.6, p.497-502, dec. 1993.

BALCH, W.E.; ROTH, D.M.; HUTT, D.M. Emergent properties of proteostasis in managing cystic fibrosis. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**. New York, v.3, n.2, fev. 2011.

BANERJEE, A.; DAMERA, G.; BHANDARE, R.; GU, S.; LOPEZ-BOADO, Y.; PANETTIERI, R.; et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. **British journal of pharmacology**. London, v.155, n.1, p.84-92, sep. 2008.

BEAUCHAMP, M.; LANDS, L. Sweat-testing: a review of current technical requirements. **Pediatric pulmonology**. Philadelphia, v.39, n.6, p.507-511, jun. 2005.

BEHM, J.K.; HAGIWARA, G.; LEWISTON, N.J.; QUINTON, P.M.; WINE, J.J. Hyposecretion of B2adrenergically induced sweating in CF heterozygotes. **Pediatric research**. Monthly, v.22, n.3, p.271-276, sep. 1987.

BERER, A.; STOCKL, J.; MAJDIC, O.; WAGNER, T.; KOLLARS, M.; LECHNER, K.; et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. **Experimental hematology**. Copenhagen, v.28, n.5, p.575-583, may. 2000.

BHALLA, A.K.; AMENTO, E.P.; CLEMENS, T.L.; HOLICK, M.F.; KRANE, S.M. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**. Springfield, v.57, n.6, p.1308-1310, dec. 1983.

BLACK, P.N.; SCRAGG, R. Relationship between sérum 25-hydroxyvitamin D and pulmonar function in the Trird national health and nutrition examination survery. **Chest**, Chicago, v.128, n.6, p. 3792-3798, dec. 2005.

BLACKMAN, S.M.; DEERING-BROSE, R.; MCWILLIAMS, R.; NAUGHTON, K.; COLEMAN, B.; LAI, T.; CUTTING, G.R. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in Cystic Fibrosis. **Gastroenterology**. Philadelphia, v.131, n.4, p.1030-1039, oct. 2006.

BOMBIERI, C.; CLAUSTRES, M.; DE BOECK, K.; DERICHES, N.; DODGE, J.; GIRODON, E. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. **Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society**. Amsterdam, v. 10, n.2, p.86-102, jun. 2011.

BOSSE, Y.; MAGHNI, K.; HUDSON, T.J. 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. **Physiological genomic**. Bethesda, v.29, n.2, p.161-168, apr. 2007.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; VAN ETEN, E.; VERSTUYF, A.; LUDERER, H.F.; et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine reviews**. New York, v.29, n.6, p.726-776, oct. 2008.

BOYLE, M.P.; NOSCHESSE, M.L.; WATTS, S.L.; DAVIS, M.E.; STENNER, S.E.; LECHTZIN, N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**. New York, v.172, n.2, p.212-217, jul. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portal da Saúde 2006**. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/saude/>>. Acesso em: 1 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.822, de 6 de junho de 2001. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o **Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN**. Brasília, D, 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em: 8 out. 2018.

BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Ciências e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 7, n.1, p.101-107, oct. 2002.

BURNS, J.S.; DOCKERY, D.W.; NEAS, L.M.; SCHWARTZ, J.; COULL, B.A.; RAIZENNE, M.; SPEIZER, F.E. Low levels of dietary vitamin D intake and pulmonary function in adolescents. **CHEST Nutrition**. Oxford, v.158, n.1, p.20-25, jul. 2007.

BUZZETTI, R.; SALVATORE, D.; BALDO, E.; FORNERIS, M.P.; LUCIDI, V.; MANUNZA, D.; MARINELLI, L.; MESSORE, B.; NERI, A.S.; RAIA, V.; FURNARI, M.L.; MASTELLA, G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. **Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society**. Amsterdam, v.8, n.4, p.229-237, jul. 2009.

CABELLO, G.M.K.; ROIG, S.R.S.; FONSECA, A.; CARVALHO, E.C.D.; FERNANDES, O. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação delta F508. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v.39, n.1, p.15-20, nov. 2003.

CAMARGOS, P.A.M.; GUIMARAES, M.D.C.; REIS, F.C. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Annals of tropical paediatrics**. London, v. 20, n.4, p.287-291, dec. 2000. CARR, S.B.; McBRATNEY, J. The role of vitamins in cystic fibrosis. **Journal of the Royal Society of Medicine**. London, v.93, n.38, p.14-19, dec. 2000.

CEMLYN-JONES, J.; GAMBOA, F.; LOUREIRO, M.; FONTES BAGANHA, M. Evaluation of bone mineral density in cystic fibrosis patients. **Portuguese Journal of Pulmonology**. Coimbra, v.14, n.5, p. 625-634, sep.oct. 2008.

CHAVASSE, R.J.; FRANCIS, J.; BALFOUR-LYNN, I.; ROSENTHAL, M.; BUSH, A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, Philadelphia, v. 38, n.2, p. 119-122, aug. 2004.

COAKLEY, J.; SCOTT, S.; DOERY, J.; GREAVES, R.; TALSMA, P.; WHITHAM, E.; WINSHIP, J. Australian guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis: report from the AACB Sweat Testing Working Party. **The Clinical biochemist**. Chippendale, v.27, n.2, p.1-7, may. 2006.

COLLAWN, J.F.; MATALON, S. CFTR and lung homeostasis. **American journal of physiology**. Bethesda, v.307, n.12, p.917-923, dec. 2014.

CROSSLEY, J.; ELLIOTT, R.; SMITH, P. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. **Lancet**. London, v.1, n.8114, p.472-474, mar. 1979.

CRUDY, C.; KALIA, Y.N.; YOGESHVAR, N.; GUY, R.H. Non-invasive assessment of the effects of iontophoresis on human skin in-vivo. **The Journal of pharmacy and pharmacology**. London, v.53, n.6, p.769-777, jun. 2001.

CUTTING, G.R. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**. New York, v.1214, n.1, p.57-69, dec. 2010.

DAVIS, P.B. Cystic fibrosis since 1938. **American journal of respiratory and critical care medicine**. New York, v.173, n.5, p.475-482, mar. 2006.

DOGE, J.A.; MORISON, S.; LEWIS, P.A.; COLES, E.C.; GEDDES, D.; RUSSELL, G.; LITTLEWOOD, J.M.; SCOTT, M.T. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. **Archives of disease in childhood**. London, 77, n.6, p.493-496, dec. 1997.

DONOVAN, D.S.Jr.; PAPADOPOULOS, A.; STARON, R.B.; ADDESSO, V.; SCHULMAN, L.; MCGREGOR, C. et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystics fibrosis lung disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**. New York, v.157, n.6, p.1892-1894, jun. 1998.

DOUROS, K.; LOUKOU, I.; NICOLAIDOU, P.; TZONOU, A.; DOUDOUNAKIS, S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. **Journal of paediatrics and child health**. Melbourne, v.44, n.12. p.681-685, dec. 2008.

FERGUSON, J.H.; CHANG, A.B. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. **The Cochrane database of systematic reviews**. Oxford, v.14, n.5, p. 72-98, maio. 2009.

FERKOL, T.; ROSENFELD, M. MILLA, C.E. Cystic Fibrosis pulmonary exacerbations. **The Journal Pedriatics**, St. Louis, v. 148, n.2, p. 259-264, feb. 2006.

FIATES, G.M.R.; BARBOSA, E.; AULER, F.; FEITEN, S.F.; MIRANDA, F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Revista de Nutrição. Campinas*, v.14, n.2, p.95-101, aug. 2001.

FRITSCH, J.; MONDAL, K.; EHRNSPERGER, A.; ANDREESSEN, R.; KREUTZ, M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *American Society of Hematology – Blood*. New York, v.102, n.9, p.3314-3316, nov. 2003.

GASBARRINI, G.; CORAZZA, G.R. Intestinal malabsorption and related clinical syndromes. *Italian annals of internal medicine*. Roma, v.8, n.3, p.185-188, jul-sep. 1993.

GASKIN, KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. New York, v. 7, n.1, p.12, nov. 1988.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J.C. *Cecil Tratado de medicina interna*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001.

GONSKA, T.; IP, W.; TURNER, D.; HAN, W.S.; ROSE, J.; DURIE, P.; QUINTON, P. Sweat gland bioelectrics differ in cystic fibrosis: a new concept for potential diagnosis and assessment of CFTR function in cystic fibrosis. *Thorax*. London, v.64, n.11, p.932-938, nov. 2009.

GORDON, C.M.; ANDERSON, E.J.; HERLYN, K.; HUBBARD, J.L.; PIZZO, A.; GELBARD, R. et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *Journal of the American Dietetic Association*. Chicago, v.107, n.12, p.2114-2119, dec. 2007.

GOSS, C.H.; BURNS, J.L. Exacerbations in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis. *Torox*, London, v.62, n.4, p. 360-367, apr. 2007.

GREEN, A.; KIRK, J.; Guidelines Development Group - Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Annals of clinical biochemistry*. London, v.44, n.1, p.25-34, jan. 2007.

GRIFFIN, M.D.; LUTZ, W.H.; PHAN, V.A.; BACHMAN, L.A.; MCKEAN, D.J.; KUMAR, R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin d analogs. *Biochemical and biophysical research communications*. New York, v.270, n.3, p. 701-708, apr. 2000.

GROSSE, S.D.; BOYLE, C.A.; BOTKIN, J.R.; COMEAU, A.M.; KHARRAZI, M.; ROSENFELD, M.; WILFOND, B.S. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *Centers for Disease Control*. Atlanta, v.53, n.13, p.1-36, oct. 2004.

HAARDT, M.; BENHARUGA, M., LECHARDEUR, D., KARTNER, N., LUKACS, G.L. C-terminal Truncations Destabilize the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator without Impairing Its Biogenesis. *The Journal of biological chemistry*. Baltimore, v.274, n.31, p.21873-7, jul. 1999.

HALL, W.B.; SPARKS, A.A.; ARIS, R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. **International journal of endocrinology**. Cairo, v. 2010, p. 9, jan. 2010.

HAMOSH, A.; FITZSIMMONS, S.C.; MACEK, M.Jr.; KNOWLES, M.R.; ROSENSTEIN, B.J.; CUTTING, G.R. Comparison of the clinical manifestations cystic fibrosis in black and white patients. **The Journal Pediatrics**, v.132, n.2, p.255-259. feb. 1998.

HANLY, J.G.; MCKENNA, M.J.; QUIGLEY, C.; FREANEY, R.; MULDOWNNEY, F.P.; FITZGERALD, M.X. Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. **The Quarterly journal of medicine**. Oxford, v.56, n.219, p.377-385, jul. 1985.

HANSDOTTIR, S.; MONICK, M.M.; HINDE, S.L.; LOVAN, N.; LOOK, D.C.; HUNNINGHAKE, G.W. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. **The Journal of immunology**. Baltimore, v.181, n.10, p.7090-7099, nov. 2008.

HENDRYX, M.; LUO, J. A test of vitamin D benefits on respiratory health mediated through inflammatory markers. **Chronic Respiratory Disease**, London, v.12, n.1, p.24-30, oct. 2015.
HENRY, H.L. Regulation of vitamin d metabolism. Best practice & research. Clinical endocrinology and metabolism. **Best practice and research - Clinical endocrinology and metabolism**. Amsterdam, v.25, n.4, p.531-544, aug. 2011.

HEWISON, M.; FREEMAN, L.; HUGHES, S.V.; EVANS, K.N.; BLAND, R.; ELIOPOULOS, A.G.; et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. **The Journal of immunology**. Baltimore, v.170, n.11, p.5382-5390, jun. 2003.

HEWISON, M.; ZEHNDER, D.; CHAKRAVERTY, R.; ADAMS, J.S. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1[alpha]-hydroxylase. **Molecular and cellular endocrinology**. Amsterdam, v.215, n.2, p.31-38, feb. 2004.

HOLICK, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in endocrine and metabolic disorders**, Boston, v. 18, n.2, p. 153-165, jun. 2017.

HOLICK, M.F.; CHEN, T.C.; Vitamin D deficiency: a worldwilde problem with health consequences. **The American journal of clinical nutrition**. Bethesda, v.87, n.4, p.1080-1086, apr. 2008.

HOROVITZ, D.D.G.; LLERENA JR, J.C.; MATTOS, R.A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.21, n.4, p.1055-1064, jun-ago. 2005.

IMRIE, C.W.; CONETT, G. HALL, R.I.; CHARNLEY, R.M. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. **Alimentary pharmacology and therapeutics**. Oxford, v.32, n.1, p.1-25, nov. 2010.

JAVIER, R.M.; JACQUOT, J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint Bone Spine*. Paris, v. 78, n.5, p. 445-450, oct. 2011.

JONES, A.M.; HELM, J.; RICHMOND, R.; MASON-SMITH, E.; BRENNAN, A. Highlights of the north american cystic fibrosis conference 2009. *Journal of the Royal Society of Medicine*. London, v.103, n.1, p.49-54, jul. 2010.

KHAZAI, N.B.; JUDD, S.E.; JENG, L.; WOLFENDEN, L.L.; STECENKO, A.; ZIEGLER, T.R. et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Springfield, v. 94, n.6, p. 2037-2043, jun. 2009.

KREUTZ, M.; ANDREESEN, R.; KRAUSE, S.W.; SZABO, A.; RITZ, E.; REICHEL, H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *American Society of Hematology – Blood*. New York, v.82, n.4, p.1300-1307, aug. 1993.

KUHN, R.J.; GELRUD, A.; MUNCK, A.; CARAS, S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Advances in therapy*. New York, v.27, n.12, p.895-916, dec. 2010.

LARK, R.K.; LESTER, G.E.; ONTJES, D.A.; BLACKWOOD, A.D.; HOLLIS, B.W.; HENSLER, M.M. et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *The American journal of clinical nutrition*. Bethesda, v.73, n.3, p.602-603, mar. 2001.

LIPS, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. New York, v. 22, n.4, p. 477-501, aug. 2001.

LITTLEWOOD, J.M.; WOLFE, S.P.; CONWAY, S.P. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. Philadelphia, v.41, n.1, p.35-49, jan. 2006.

LYCZAK, J.B.; CANNON, C.L.; PIER, G.B. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*. Washington, v. 15, n.2, p.194-222, apr. 2002.

MACRI, C.N.; DE GENTILE, A.S.; MANTEROLA, A.; TOMEZZOLI, S.; REIS, F.C.; LARGO GARCIA, I.; LEZANA FERNANDEZ, J.L. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatric pulmonology*. Philadelphia, v.10, n.4, p.249-253, agu. 1991.

MAHON, B.D.; WITTKE, A.; WEAVER, V.; CANTORNA, M.T. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of cellular biochemistry*. New York, v.89, n.5, p.922-932, aug. 2003.

MARQUES DE FARIA, A.P.; FERRAZ, V.E.; ACOSTA, A.X.; BRUNONI, D. Clinical genetics in developing countries: the case of Brazil. **Community genetics**. Basel, v.7, n.2/3, p.95-105, jun . 2004.

MARSON, F.A.; BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO, M.A.; RIBEIRO, A.F.; RIBEIRO, J.D. Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis. **Jornal brasileiro de pneumologia**. Brasília, v. 39, n.3, p.306-316, may-jun. 2013.

MARTINS, C.S.B.; RIBEIRO, A.F.; COSTA, F.F. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research**. São Paulo, v.26, p.1037-1040, oct. 1993.

MEIRA, J.G.C.; ACOSTA, A.X. Políticas de saúde pública aplicadas à genética médica no Brasil. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. Salvador, v.8, n.2. p.189-197, mai-ago. 2009.

MEKUS, F., BALLMANN, M., BRONSVELD, I., BIJIMAN, J., TUMMLER, B. Categories of $\Delta F508$ homozygous Cystic Fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotype characteristics. **Twin Research and Human Genetics**. Germany, v.3, n.4, p.277-293.

MENEZES, A.M.B. et al. Mortalidade infantil em duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendências e diferenças. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.12. n.1, p.79-86, out. 1996.

MESSICK, J. A. 21st-century approach to cystic fibrosis: optimizing outcomes across the disease spectrum. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**. New York, v.51, n.7, p.1-7, sep. 2010.

MISHRA, A.; GREAVES, R.; MASSIE, J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. **The Clinical biochemist**. Chippendale, v.26, n.4, p.135-153, nov. 2005.

MOON, J. The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. **Journal of the American College of Nutrition**. New York, v.13, n.6, p.559-564, dec. 1994.

MOSKOWITZ, S.M.; CHMIEL, J.F.; STERNEN, D.L.; CHENG, E.; GIBSON, R.L.; MARSHALL, S.G.; CUTTING, G.R. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. **American College of Medical Genetics**. Baltimore, v.10, n.12, p.851-868, dec. 2008.

MULLER, K.; GRAM, J.; BOLLERSLEV, J.; DIAMANT, M.; BARINGTON, T.; HANSEN, M.B.; et al. Down-regulation of monocyte functions by treatment of healthy adults with 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃. **International journal of immunopharmacology**. Oxford, v.13, n.5, p.525-530, jun. 1991.

MUNCK, A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. **Expert review of respiratory medicine**. London, v.4, n.1, p.47-56, feb. 2010.

NEUSSER, A.; SCHAUF, G.; HÖLZLE, E. Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC/DC iontophoresis): a new approach for the treatment of hyperhidrosis. **The British journal of dermatology**. Oxford, v.129, n.2, p.166–169, aug. 1993.

NEVILLE, L.A.; RANGANATHAN, S.C. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. **Journal of paediatrics and child health**, Australia, v.45, n.1-2, p. 36-41, jan-feb. 2009.

PENNA, G.; AMUCHASTEGUI, S.; GIARRATANA, N.; DANIEL, K.C.; VULCANO, M.; SOZZANI, S.; et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. **The Journal of immunology**. Baltimore, v.178, n.1, p.145-153, jan. 2007.

PHOKELA, S.S.; PELEG, S.; MOYA, F.R.; ALCORN, J.L. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. **American journal of physiology**. Bethesda, v.289, n.4, p.617-626, oct. 2005.

PIEMONTE, L.; MONTI, P.; SIRONI, M.; FRATICELLI, P.; LEONE, B.E.; DALCIN, E.; et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. **Journal of immunology**. Baltimore, v.164, n.9, p.4443-4451, may. 2000.

PINCIKOVA, T.; NILSSON, K.; MOEN, I.E.; KARPATI, F.; FLUGE, G.; HOLLSING, A.; KNUDSEN, P.K.; LINDBLAD, A.; MARED, L.; PRESSLER, T.; HJELTLE, L. Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. **European journal of clinical nutrition**, London, v. 65, n. 1, p. 102-109, jan. 2011.

PREMAOR, M.O.; FURLANETTO, T.W. Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v.50, n.1, p.25-37, feb. 2006.

QUINTON, P.; MOLYNEUX, L.; IP, W.; DUPUIS, A.; AVOLIO, J.; TULLIS, E.; GONSKA, T. β -adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**. New York, v.186, n.8, p.732–739, oct. 2012.

RASKIN, S.; PEREIRA-FERRARI, L.; REIS, F.C.; ABREU, F.; MAROSTICA, P.; ROZOV, T.; CARDIEL, J.; LUDWIG, N.; VALENTIN L.; ROSARIO-FILHO, N.A.; CAMARGO NETO, E.; LEWIS, E.; GIUGLIANI, R.; DINIZ, E.M.; CULPI, L.; PHILLIP, J.A.; CHAKRABORTY, R. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society**. Amsterdam, v.7, n.1, p.15-22, jan. 2008.

RASKIN, S.; PHILIPS, J.A.; KRISHANAMANI, M.R.; VNENCAK-JONES, C.; PARKER, R.A. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. **American journal of medical genetics**. New York., v.46, n.6, p.665-669, jul. 1993.

REDDY, M.M.; LIGHT, M.J.; QUINTON, P.M. Activation of the epithelial Na^+ channel (ENaC) requires CFTR Cl^- channel function. **Nature**. London, v.402, n.6759, p.301-304, nov. 1999.

REHAN, V.K.; TORDAY, J.S.; PELEG, S.; GENNARO, L.; VOUREOS, P.; PADBURY, J.; et al. $1\alpha,25$ -dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. **Molecular genetics and metabolism**. Orlando, v.76, n.1, p.46-56, may. 2002.

REIS, F.J.C.; DAMACENO, N. Fibrose Cística. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.74, n.1, p.76-94, jul. 1998.

REITER, E.O.; BRUGMAN, S.M.; PIKE, J.W.; PITT, M.; DOKOH, S.; HAUSSLER, M.R. et al. Vitamin D metabolites in adolescents and young adults with cystic fibrosis: effects of sun and season. **The Journal of pediatrics**. St. Louis, v.106, n.1, p.21-26, jan. 1985.

RIBEIRO, J.D.; RIBEIRO, M.A.; RIBEIRO, RIBEIRO, A.F. Controversias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, v.78, n.2, p.171-186, dec. 2002.

RIORDAN, J.R.; ROMMENS, J.M.; KEREM, B.; ALON, N.; ROZMAHEL, R.; GRZELCZAK, Z. ZIELENSKI, J.; LOK, S.; PLAVSIC, N.; CHOU, J.L. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**. New York, v.245, n.4922, p.1066-1073, sep. 1989.

ROSELL, J.; COLOMINAS, J.; RIU, P.; PALLAS-ARENY, R.; WEBSTER, J. Skin impedance from 1 Hz to 1 MHz. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. Barcelona, v.35, n.8, p.649-651, aug. 1988.

ROTHER, E. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, Jun. 2007.

ROVNER, A.J.; STALLINGS, V.A.; SCHALL, J.I.; LEONARD, M.B.; ZEMEL, B.S. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.86, n.6, p.1694-1699, dec. 2007.

ROWE, S.M.; MILLER, S.; SORSCHER, E.J. Cystic fibrosis. **The New England journal of medicine**. Boston, v. 352, n.19, p. 1992-2001, may. 2005.

ROWNTREE, R.K., HARRIS, A. The phenotypic consequences of CFTR mutation. **Annals of human genetics**. Oxford, v.67, n.5, p.471-485, sep. 2003.

ROWNTREE, R.K.; HARRIS, A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. **Journal Annals of human genetics**. Oxford, v. 67, p. 471-485, sep. 2003.

SALVATORE, F., SCUDIERO, O., CASTALDO, G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. **American journal of medical genetics**. New York, v.111, n.1, p.88-95, jul. 2002.

SANDERS, D.B.; BITTNER, R.C.; ROSENFELD, M.; REDDING, G.J.; GOSS, C.H. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, Philadelphia, v.46, n. 4, p. 393-400, apr. 2011.

SANDHU, M.S.; CASALE, T.B. The role of vitamin D in asthma. **Annals of allergy, asthma and immunology**. McLean, v. 105, n.3, p.191-199, set. 2010.

SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v.53, n.5, p.625-633, jul. 2009.

SEXAUER, W.P.; HADEH, A.; OHMAN-STRICKLAND, P.A.; ZANNI, R.L.; VARLOTTA, L.; HOLSCLOW, D. et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. **Journal of cystic fibrosis**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p.497-506, jul. 2015.

SINAASAPPEL, M.; STERN, M.; LITTLEWOOD, J.; WOLFE, S.; STEINKAMP, G.; HEIJERMAN, H.G.; et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **Journal of cystic fibrosis**. Amsterdam, v. 1, n. 2, p. 51-75, jun. 2002.

SONG, Y.; QI, H.; WU, C. Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. **Respirology**. Australia, v.12, n.4, p.486-494, jul. 2007.

SONTAG, M.K.; HAMMOND, K.B.; ZIELENSKI, J.; WAGENER, J.S.; ACCURSO, F.J. Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. **The Journal of pediatrics**. St. Louis, v.147, n.3, p.83-88, sep. 2005.

SONTAG, M.K.; HAMMOND, K.B.; ZIELENSKI, J.; WAGENER, J.S.; ACCURSO, F.J. Genetic and physiologic correlates of longitudinal immunoreactive trypsinogen decline in infants with cystic fibrosis identified through newborn screening. **The Journal of pediatrics**. St. Louis, v.149, n.5, p.650-657, nov. 2006.

SOUZA, C.F.M.; SCHWARTZ, I.V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciências e Saúde Coletiva**. São Paulo, v.7, n.1, p.129-137, oct. 2002.

STAUSBAUGH, S.D.; DAVIS, P.B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. **Clinics in chest medicine**. Philadelphia, v.28, n.2, p.279-288, jun. 2007.

SUAREZ-KURTZ, G. Pharmacogenomics in admixed populations. **Trends in pharmacological sciences**. Amsterdam, v.26, n.4, p.196-201, apr. 2005.

TARANTINO, A B. **Doenças Pulmonares**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2008.

TSIARAS, W.G.; WEINSTOCK, M.A. Factors influencing vitamin D status. **Acta dermatovenereologica**. Stockholm. v.91, n.2, p.115-124, mar. 2011.

TSUI, L.C.; ROMMENS, J.; KEREM, B.; ROZMAHEL, R.; ZIELENSKI, J.; KENNEDY, D.; MARKIEWICZ, D.; PLAVSIC, N.; CHOU, J.L.; BOZON, D.; DOBBS, M. Molecular genetics of cystic fibrosis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. Boston, v.290, p. 9-17, maio. 1991.

VAZ-CARNEIRO, A. Vitamin D in the Prevention of Chronic Diseases: An Evidence Based Analysis. **Acta Médica Portuguesa**. Lisboa, 30, n.5, p.351-353, maio. 2017.

WELSH, M. J.; SMITH, A.E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. **Cell**. Cambridge, v.73, n.7, p.1251-1254, jul. 1993.

WEST, N.E.; LECHTZIN, N.; MERLO, C.A.; TUROWSKI, J.B.; DAVIS, M.E.; RAMSAY, M.Z. et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. **Chest**. Chicaco, v.140, n.2, p.469-474, aug. 2011.

WIMALAWANSA, S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. Oxford, v. 175, p. 60-81, jan. 2018.

WOLFENDEN, L.L.; JUDD, S.E.; SHAH, R.; SANYAL, R.; ZIEGLER, T.R.; TANGPRICHA, V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. **Clinical endocrinology**. Oxford, v.69, n.3, p.374-381, sep. 2008.

ZIELENSKI, J.; TSUI, L.C. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. **Annual review of genetics**. Palo Alto, v.29, n.1, p.777-807, jun. 1995.